

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

981057 von 10.05.74

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

Offenlegungssc ift

⑮ DE 29 42 129 A 1

⑯ Int. Cl. 3:
G 01 N 13/00
G 01 N 33/15

⑰ Anmelder:
Grönig, Rüdiger, Dr., 6365 Rosbach, DE

⑲ Aktenzeichen: P 29 42 129.2-52
⑳ Anmeldestag: 18. 10. 79
㉑ Offenlegungstag: 30. 4. 81

㉒ Erfinder:
gleich Anmelder

㉓ Recherchenergebnis gem. § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG:

DE-AS 25 04 166
DE-AS 19 33 118
DE-Z: Deutsche Apotheker-Zeitung, 117. Jg., 1977, Nr. 31,
S. 1239-1243;
Schneider, Max: Buch, Einführung in die Physiologie des
Menschen, Berlin-Heidelberg-New York 1966, S. 294-197;
US-Z: J. of Pharmaceutical Sciences, Vol. 58, No. 10,
Oct. 1969, S. 1265-1272;

㉔ Verfahren zur Prüfung der Auflösung von Arzneistoffen aus Arzneiformen

DE 29 42 129 A 1

DE 29 42 129 A 1

2942129

11. Oktober 1979

Dr. Rüdiger Grönig

Kantstraße 9, 6365 Rosbach- 3

Verfahren zur Prüfung der Auflösung von
Arzneistoffen aus Arzneiformen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Prüfung der Auflösung von Arzneistoffen aus Arzneiformen mit Hilfe von Durchflußzellen.

Die Prüfung der Wirkstoff-Freisetzung aus peroral zu applizierenden Arzneiformen wird mit verschiedenartigen Geräten durchgeführt. Es finden vorwiegend drei Typen von Geräten Anwendung: die geschlossenen Ein-Kompartiment-Modelle (Eintopfgeräte), die Durchflußgeräte sowie Geräte, bei denen neben der Auflösung eine Verteilung des Wirkstoffes durch Lipoidmembranen oder in lipophile Lösungsmittel stattfindet.

Diese Geräte weisen jedoch einen großen Nachteil auf: Eine Simulation der Passage des Gastrointestinaltraktes durch die Arzneiform unter Berücksichtigung der Magenentleerung kann bei diesen Geräten nicht durchgeführt werden. Entweder bleiben bei herkömmlichen Geräten

130018/0286

bedingt durch deren Bauart die pH-Bedingungen während des gesamten Versuches konstant oder durch Änderungen des pH-Wertes der künstlichen Gastrointestinalsäfte wird das Auflösemedium für die gesamte Arzneiform verändert.

Im menschlichen Organismus gelangt jedoch die Arzneiform nach peroraler Applikation zuerst in den Magen, um dort gegebenenfalls zu zerfallen. In Abhängigkeit von der Magenentleerung werden anschließend Anteile des noch nicht resorbierten, gelösten Arzneistoffs zusammen mit ungelöstem Wirkstoff sowie mit Nahrungsbestandteilen ins Duodenum und Intestinum weitertransportiert. In diesem Teil des Gastrointestinaltraktes liegen andere pH- und Lösebedingungen als im Magen vor, so daß unterschiedliche Lösebedingungen für die Arzneistoffpartikel in Abhängigkeit vom Weitertransport sich ergeben.

So wird beispielsweise bei der Prüfung von Arzneiformen mit magensaftresistent umhüllten Wirkstoff-Kristallen bei der Verwendung herkömmlicher Lösemodelle keine Übereinstimmung von in vitro- und in vivo-Ergebnissen erhalten. Freisetzungsbestimmend ist bei dieser Arzneiform der Transport der umhüllten Kristalle aus dem Magen in den Dünndarm.

Diese Magenentleerung mit dem Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit kann mit den bisher beschriebenen

Geräten zur Prüfung der Freisetzung nicht simuliert werden. Dieser Nachteil wird durch die vorliegende Erfindung in der Weise beseitigt, daß die Auflösekammern von zwei oder mehreren Durchflußzellen miteinander verbunden werden und damit ein gesteuerter Übertritt von Auflösemedium mit Arzneistoffpartikeln oder Arzneiformen von einer Zelle zur nächsten möglich ist.

Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsrälichen Vorrichtung sind in den Zeichnungen in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt.

Beispiel 1 (Abb. 1):

Zwei Durchflußzellen werden nebeneinander betrieben. Eine der Durchflußzellen (1) wird mit künstlichem Magensaft durchströmt. In diese Zelle wird eine zu prüfende Arzneiform gegeben. Gesteuert durch Schlauchpumpen (4) verläßt nur ein Teil des künstlichen Magensaftes über ein Filter (5) diese Zelle (1) und gelangt mit dem gelösten Wirkstoff in den Probensammler (6). Der andere Teil des künstlichen Magensaftes strömt über ein Verbindungsrohr (7) in eine zweite Zelle (2), durch die künstlicher Darmsaft ausreichender Pufferkapazität fließt. Durch diesen Übertritt von Auflösemedium aus der Durchflußzelle (1) in die zweite Durchflußzelle gelangt jeweils in Abhängigkeit von dem durch den Zu- und Ablauf der Durchflußzellen gesteuerten Austausch von Auflösemedium ein bestimmter Anteil des ungelösten Wirkstoffes in die Durchflußzelle mit Darmsaft. Hierdurch wird der pH-Wechsel ebenso wie die Magen-

entleerung simuliert.

Der übergeleitete Magensaft vermischt mit dem Darmsaft über ein Filter zusammen mit dem aktitesten Arzneistoff die zweite Durchflußzelle (2) und wird zum Probensammler (6) gepumpt.

Beispiel 2 (Abb. 2):

Drei Durchflußzellen werden nebeneinander betrieben (1,2,3).

Der Austausch von Auflösmedium zwischen den Durchflußzellen erfolgt von Durchflußzelle 1 nach 2 und nach 3.

Die erste Zelle (1), in welche die Arzneiform gegeben wird, wird von künstlichem Magensaft durchströmt. Die zweite Durchflußzelle (2) wird mit künstlichem Gastrointestinalsaft pH 3 und die dritte Durchflußzelle (3) mit künstlichem Darmsaft pH 7,4 betrieben.

2942129

PATENTANSPRUCH

Vorrichtung zur Prüfung der Auflösung von Arzneistoffen aus Arzneiformen mit Durchflußzellen, dadurch gekennzeichnet, daß die Auflösekammern von zwei oder mehreren Durchflußzellen miteinander verbunden sind, wobei ein Übertritt von Auflösemedium mit gelöstem oder ungelöstem Arzneistoff oder mit intakten Arzneiformen von einer Durchflußzelle zur anderen möglich ist.

130018/0286

UL 9N

Nummer:

29 42 129

Int. Cl. 3:

G 01 N 13/00

Anmeldetag:

18. Oktober 1979

Offenlegungstag:

30. April 1981

2942129

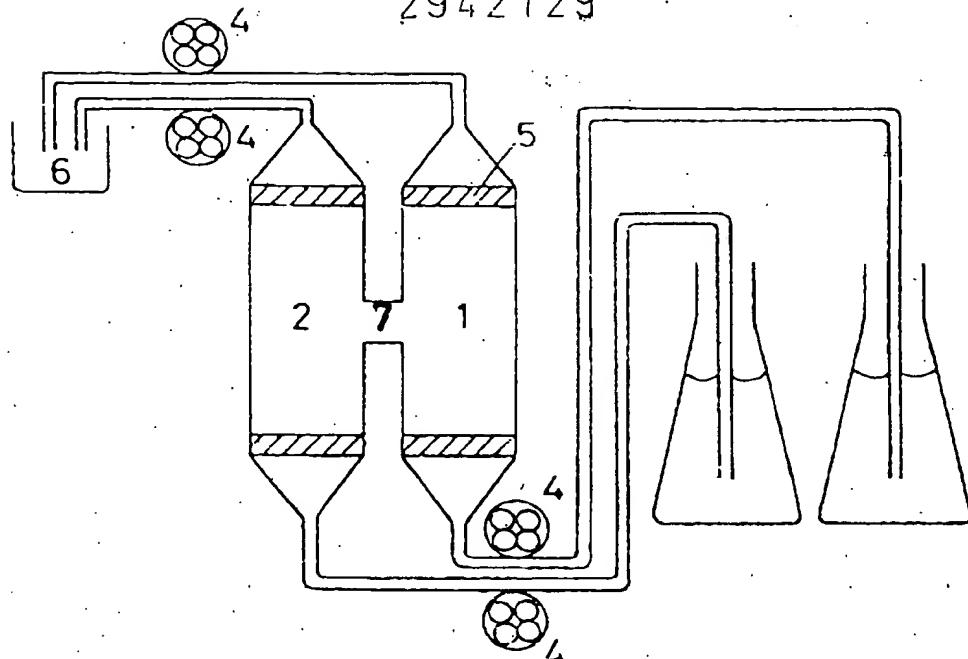


Abbildung 1

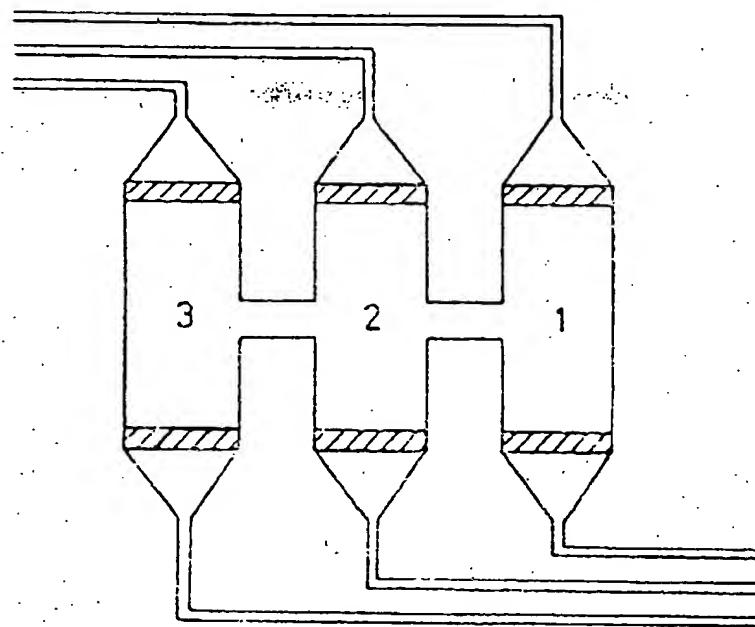


Abbildung 2

130018/0286